

第3部門第3区分

(43)公表日 平成7年(1995)6月29日

(51)Int.Cl. [*]	識別記号	序内整理番号	F I
C 08 F 8/00	MJD	7308-4J	
2/44	MCS	9362-4J	
C 08 G 18/00	NDK	8620-4J	
63/91	NLL	7107-4J	
65/00	NQC	9167-4J	

審査請求 未請求 予偏査請求 有 (全 15 頁) 最終頁に続く

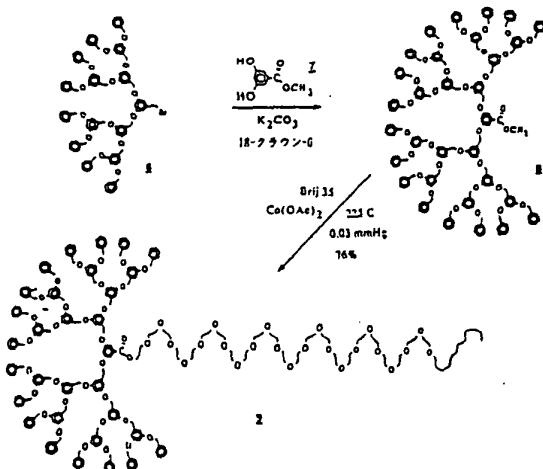
(21)出願番号	特願平5-518588	(71)出願人	コーネル リサーチ ファウンデーション、インコーポレーテッド アメリカ合衆国、14850 ニューヨーク州、イチャッカ、スイート 105、ゾーンウッド ドライブ 20、コーネル ビジネス アンド テクノロジー パーク (番地なし)
(86) (22)出願日	平成5年(1993)4月14日	(72)発明者	フレチエット、ジーン、エム、ジェイ、アメリカ合衆国、14850 ニューヨーク州、イチャッカ、フェア ウエイ ドライブ 25
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)10月14日	(74)代理人	弁理士 小林 孝次
(86)国際出願番号	PCT/US93/03516		
(87)国際公開番号	WO93/21259		
(87)国際公開日	平成5年(1993)10月28日		
(31)優先権主張番号	868,535		
(32)優先日	1992年4月14日		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(81)指定国	E P (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】樹枝状巨大分子およびその製造法

(57)【要約】

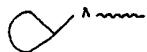
1個または2個以上の樹枝状ポリマーからなる一定形状の巨大分子、ならびにその製造法について開示する。ここに開示される新規な形状としては、バーベル形、扇形、ビニル巨大分子ならびに一定の星の破裂したようなポリマーの形状である。



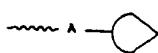
請求の範囲

1. 三次元的に扇の形をなし、式3または式4で表される1個の樹枝状ポリマーと1個の鎖状ポリマーとを有する巨大分子。ここに~~~~~は鎖状ポリマー、Aは連結基である。

式3



式4



2. Aが CH_2 、 CH_2O 、 COO 、 CONH 、 O 、 CH_2Ph 、 NHCOO 、 NHCONH 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 C_6O 、 S 、 SO_2 、 SO_3NH 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、又は Ph のいずれかを選択されるものである請求項1の巨大分子。

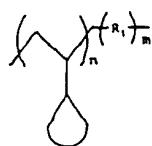
3. 鎖状ポリマーがポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン、ポリエチレングリコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリスルホン、ポリエーテルケトン、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリチオエーテル、ポリオキサゾリン[polyoxazoline]、ポリフォスファゼン[polyphosphazene]、ポリシロキサン、ポリ酸無水物[polyanhydride]、ポリウレタン、ポリフェニレン、ポリサッカライド、ポリ(酢酸ビニル)、

ここに F_1 および F_2 は各々同一または異なる鎖状ポリマーである。

8. F_1 および F_2 がそれぞれ独立に、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン、ポリエチレングリコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリスルホン、ポリエーテルケトン、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリチオエーテル、ポリオキサゾリン[polyoxazoline]、ポリフォスファゼン[polyphosphazene]、ポリシロキサン、ポリ酸無水物[polyanhydride]、ポリウレタン、ポリフェニレン、ポリサッカライド、ポリ(酢酸ビニル)、ポリ(塩化ビニル)、ポリアクリロニトリルまたはポリ(ビニルカルバゾール)から選択されることを特徴とする請求項7の巨大分子。

9. 式10の巨大分子。

式10



ここにnは1～約1,500の整数、mは0～約10,000の別の整数、 R_1 は重合可能なビニルモノマーである。

10. R_1 がステレン、メチルメタクリレート、メチルアクリレート、酢酸ビニル、ブタジエン、およびインプレンのいずれかを選択される請求項9の巨大分子。

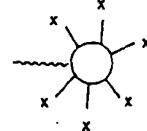
ポリ(塩化ビニル)、ポリアクリロニトリルまたはポリ(ビニルカルバゾール)のいずれかを選択されることを特徴とする請求項1または請求項2の巨大分子。

4. 鎖状ポリマーがポリエチレングリコールで、Aが COO または CH_2O であることを特徴とする請求項1の巨大分子。

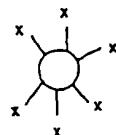
5. 鎖状ポリマーがポリスチレンで、Aが $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{C}_6\text{H}_5$ であることを特徴とする請求項1の巨大分子。

6. 扇の形をもつ星型ポリマーからなる式5に表される巨大分子。

式5



ここに~~~~~は鎖状ポリマーである。また、



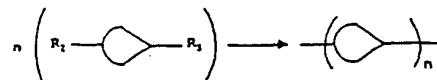
の構造は星破裂型のポリマー、Xは反応官能基。

7. 1個の樹枝状ポリマーと2本の鎖状ポリマーとから成り式9で表される巨大分子。

式9

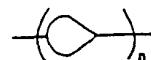


11. 次の式の二官能分子を重合することを特徴とする



式11で表される巨大分子の調製法。

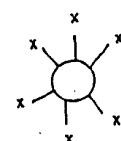
式11



ここで R_1 および R_2 は互いに反応しあう官能基である。

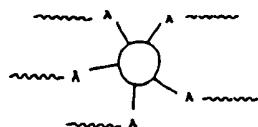
12. R_1 および R_2 が別異のもので、各々は COOH 、 OH 、 COOCH_3 、 CONH_2 、 COO 、カルボキシレート、 NCO 、ハロゲン、またはアルコキシのいずれかから選択されることを特徴とする請求項11の調製法。

13. Z~~~~~のp分子があるpに反応するX官能基を有する次式の化合物を反応させることを特徴とする



次式の巨大分子の調製法。

樹枝状巨大分子およびその製造法



ここで Z は X に反応する官能基である。 $\sim\sim\sim$ はポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン、ポリエチレンジリコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリスルホン、ポリエーテルケトン、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリチオエーテル、ポリオキサゾリン[poloxazoline]、ポリファスファゼン[polyphosphazene]、ポリシロキサン、ポリ酸無水物[polyanhydride]、ポリウレタン、ポリフェニレン、ポリサッカライド、ポリ(酢酸ビニル)、ポリ(塩化ビニル)、ポリアクリロニトリルまたはポリ(ビニルカルバゾール)から選択される鎖状ポリマーである。 n は少なくとも X 基の数におよそ等しい。

1.4. n は約3～約768で、 X および Z は各々アルコール、カルボン酸、酸塩化物、アミン、イソシアネート、フェノール、スルホン酸ハロゲン化物、アルデヒド、ケトン、エステル、チオレート、フェノレート、カーバニオン、アルコキシド、カーボキシレート、グリニャール試薬、ホウ酸、およびハロゲンのいずれかから選択されることを特徴とする請求項1.3の巨大分子。

発明の背景

樹枝状分子に関する分野の研究は、Floryによる理論 J. Am. Chem. Soc., 74, 2719 (1952)が発表された1950年代に遡る。基本的には樹枝状分子は高度に枝分かれしたポリマーである。

従来技術には、このような樹枝状分子を調製する様々な方法を提案している。例えばVogtleおよび彼の共同研究者たちは、Synthesis 155 (1978)で「カスケード」法につき記載している。しかしこの方法では790ダルトン以上の分子量を有する樹枝状分子を製造することができない。最近になってNewkomeは多官能的核に求核置換反応[nucleophilic displacement reaction]させて、2段階の反応を経た後に1600ダルトンまでの分子量の「アーボラル」[arboral]と呼ばれるカスケード分子を产生している。例えば次のものを参照せよ。AbaroniらのMacromolecules 15, 1093 (1982); J. Org. Chem. 50, 2004 (1985); NewkomeらのJ. Chem. Soc. Chem. Commun., 752 (1986); 及びNewkomeらのJ. Am. Chem. Soc. 108, 849 (1986)。

樹枝状分子に関する最も広大な公表されている研究は「星が破裂したような」[starburst]ポリマーに向けられている。例えば以下を参照せよ。米国特許第4,507,466号、同第4,558,120号、同第4,568,737号、同第4,587,329号、同第4,737,550号、及び同第4,857,599号。こうした「星が破裂したような」ポリマーは、

核からその末端に向けて分子を構築していくという分岐的方法によって作られる。

さらに最近になると、本発明をした2人の共同研究者が、樹枝状分子を調製するための新規な集中的な方法について米国特許第5,041,516号に記載している。この方法では分子は外側から中核に向かって構築されていく。この方法によれば樹枝状ポリマーの外表面中にある1個または2個以上の官能基を正確に位置づけることが可能である。

どのような方法にせよひとたび形成されてしまえば、樹枝状ポリマーにはたくさんの利用法がある。例えばポリマー架橋剤、薬物運搬系、合成酵素とか遺伝物質の電気光学担体などがある。米国特許第5,041,516号第5,6欄60行～13行に、「バーベル」「瘤」のような特長ある形状の巨大分子を形成することにつき樹枝状ポリマーを使うことが記載されている。しかしこの記載はその構造を如何にして調製するかに限定され狭いものになっている。例えばバーベルに関して、そうした形状をどのように調製するかに関する唯一の記載は、結合リングケージによって一緒にされる箇所の表面官能基を有する2個の樹枝状分子から作られた「バーベル」形についてのみとなっている。この工程については第6欄12行～13行および実施例IVに記載されている。もう一つの具体的な記載は「瘤」構造に関するもので、単純にジアルコール1個またはポリマーもしくはポリスチレンベースのジアルコール1個のついた向かい合うCOOH基を有する樹枝状ポリマーと反応させることによって形成されるというものである。

これは第6欄、1行～11行および実施例IVに記載されている。これらのほかには何ら具体的な形状または工程に関する記載はなく、具体的に巨大分子形状を構築する記載はない。

Tomaliaらの米国特許第4,694,064号もある形状の巨大分子につき記載している。特に棒状のデンドリマー[dendrimer]が有用な形状の巨大分子として記載されている。Tomaliaらの米国特許第4,857,599号および第4,871,779号は樹枝状の腕を予め形成されたポリマーに化学的に修飾する技術につき記載している。

形状を限定された巨大分子は単純な樹枝状ポリマーにはない特別な利用法を保有している可能性がある。そこで本発明の1目的は新規な巨大分子の形状を開発することにある。

またもう一つの目的は、公知の巨大分子形状を調製するための新規な方法を開発することである。

発明の概要

したがって本発明は新規な樹枝状巨大分子形状の調製に関する。樹枝状ポリマー、特に米国特許第5,041,516号に記載されているような集中的な[coconvergent]生育法によって調製されるもので、その分子の焦点ならびに末端すなわち鎖の先端の両方にある特殊な反応部位を有するように調製される。ここに記述の「デンドリマー」[dendrimer]または「樹枝状ポリマー」[dendritic polymer]とは、第1代世代ウエッジ[wedge]から第5代またはそれ以上の世代の樹枝状ポリマーの一端又は全部の世代を意味する。また分子の焦点箇所を介して多官能性コアに付着す

る樹枝状ウエッジまたは断片をも含む意であり、さらに、Toma liaらの米国特許第4.857.599号に記載されているような「星が破裂した」ポリマー生成法などの何らかの方法により生成された樹枝状ポリマーをも含む。デンドリマーの反応部位は同じでも違ってもよく、将来の化学的反応にとって利用可能である。こうした反応はそのデンドリマーの焦点だけ、末端だけ、または焦点および末端の両方、あるいはある反応箇所とは異なる箇所、で行われるように設計することができる。

本発明により調製することができる形状の新規な1つは、分子の両端に樹枝状の断片を有する「バーベル」形の巨大分子で、これら断片は各デンドリマーの焦点で鎖状ポリマーなどのような適当な結合代用物によって結合されたものとなっている。ここに定義されるように、樹枝状分子の「焦点」とは、それに向けてすべての枝が収束する幾何学的場所ないし点を指すのに使われる。樹枝状分子は三次元的に「樹木様の」構造をしているので、その焦点は現実の樹木の幹の根のようなもので、すべての枝がここに収束している。このような巨大分子は米国特許第5.041.516号に具体的に開示された「バーベル」形が、焦点箇所ではなく外面上で2個のデンドリマーを結合することによって形成されるのとは異なる。

本発明によるもう一つの新規な形は、「風」形の巨大分子である。焦点箇所で樹枝状ポリマーが長い1本の炭素鎖基に付いて鎖状ポリマーまたは鎖状ともう1本の真っすぐな鎖置換基との1つの組合せのようになつたものである。あるいは風構造を上

記のような長い炭素鎖基を焦点ではなく樹枝状ポリマーの外面上に結合することによって形成してもよい。

調製することができるもう一つの新規な構造は「3塊」[triblock]構造で、分子の中心にある1個の樹枝状ポリマーの両側を長い鎖状置換基で配置したものである。さらに別の新規な形状はビニルモノマーをビニルマクロモノマーで共重合することによって产生することができる。

本発明は反復置換基によって結合された再発生する樹枝状ポリマーで「瘤」[knot]形の分子を調製する新規な重合法、および1回の工程で星が破裂したような一定のデンドリマーを產生する方法にも関する。

こうした分子の変わった形状、構造のため、それら分子のレオロジー特性、粘性、溶解度は特異であろうと考えられる。これら分子の形状は、薬物担持剤、造影剤、分子デバイス[molecular device]、滑膜デバイス、表面調節剤[surface modifier]、輸送剤[transport agent]、融和剤[compatibilizer]、レオロジー剤御剤、分子ポールベアリング、分子双極子、非線形光学物質[non-linear optical material]、医療用造影剤、メンブレンおよび細胞の調節剤、錯化剤などの特殊な医療用および特殊技術の適用に利用することが可能であろう。

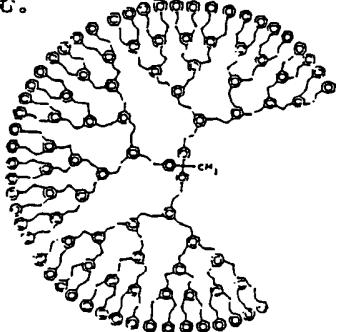
図面の簡単な説明

図1～9は実施例1～9の反応を表す概念図である。

好みしい実施例の詳細な説明

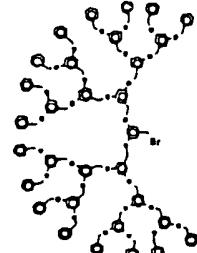
本発明についての説明を簡単にするために、ここに使われる「樹枝状ポリマー」または「デンドリマー」という用語は全世代の樹枝状ウエッジならびに樹枝状ウエッジがコア分子に付着することによって得られる産物を指すものとする。例えば「デンドリマー」および「樹枝状ポリマー」と言うとき、式1のような巨大分子も含む。

式1

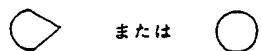


また式2のような分子も含む。

式2



また、米国特許第4.857.599号、同第4.507.466号、同第4.558.120号、同第4.568.737号、同第4.587.329号 及び同第4.737.550号の「星が破裂したような」ポリマーも含む。これらに言及して本明細書中に取り込むものとする。本発明を説明するに当たっては上記のような全ての樹枝状ポリマーは単純に下記の一般的なシンボルで表すものとする。



これら二次元のシンボルは、三次元の球体または橢円球体を表すものとする。第1のシンボルは、尖った角部に焦点がある樹枝状断片すなわちウエッジを表す。第2のシンボル(円)は(i)完全な橢円球体ができるか否かに拘わらず、数個の樹枝状断片すなわちウエッジが中央のコアに付着して収束的に成長することによって得られる樹枝状分子か、(ii)星が破裂したようなポリマーかを意味する。

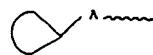
分子の焦点または末端に付着した官能基は、結合した置換基として示される。米国特許第5.041.516号に記載されているような収束方法で樹枝状ポリマーを調製することが現在の所好みしいが、樹枝状ポリマーは米国特許第4.289.872号、同第4.568.737号、同第4.587.329号及び同第4.737.550号に記載されているような様々な方法を含む公知の方法で調製することができる。

しかし現在の所、収束的成长法が好みしい。なぜならある一定の形状の巨大分子を产生するのに重要な焦点および末端の官能基は、結合した置換基として示される。

能基の両方を交換することを可能にするからである。

本発明に係る新規な形状の樹枝状巨大分子の一つは式3に示される「夙」形の巨大分子である。

式3

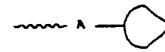


ここでAはCH₂、CH₂O、COO、CONH、O、CH₂Ph、NHCOO、NHCONH、Si(CH₃)₂、CH(OH)、CO、S、SO、SO₂、SO₂NH、CH₂CH(Ph)、CH=CH、Phのような連結基、~~~~~は、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネット、ポリオレフィン、ポリエチレングリコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリスルホン、ポリエーテルケトン、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリチオエーテル、ポリオキサゾリン[polyoxazoline]、ポリフォスファゼン[polyphosphazene]、ポリシロキサン、ポリ酸無水物[polyanhydride]、ポリウレタン、ポリフェニレン、ポリサッカライドのような鎖状重合体、および酢酸ビニル、塩化ビニル、アクリロニトリル、またはビニルカルバゾール[vinyl carbazole]のような単純なモノマーから由来の他のビニル重合体を意味する。本明細書を通して用いられているように、「Ph」はフェニル基を意味する。Aの連結基は上記のように表されるが、例えば-COOあるいは-OOC-の、いずれの向きにでも連結することができる。これら及びその他の同様に利用可能なポリマーファミリー

は当業者によく知られている所であり、例えばGeorge Ordin (Wiley-Interscience, 1991)又はComprehensive Polymer Science, G. Allen 及びJ.C. Bevington編, Pergamon Press, 1989発行のPrinciples of Polymerization第3版のような教科書に記載されている。

あるいは「夙」形は式4のように表される。

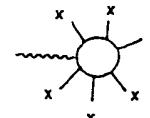
式4



ここでA及び~~~~~は上述の通りである。

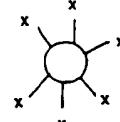
さらに別の「夙」形を式5に示す。

式5



ここで~~~~~は上述した通りの鎖状ポリマーで、その構造:

式5A

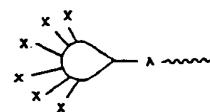


は多数の反応基Xが付いた星の破裂したような樹枝状ポリマーである。かかる星の破裂したような樹枝状ポリマーは、米国特

許第4,857,599号に記載されているタイプである。上記したのは6個の官能基Xを有するものであるが、これは単に図表現上のことには過ぎず、実際には6個以上または以下の官能基Xを有する構造である。最適な官能基XとしてはNH₂、COOCH₃、CH₂OH、CN、CH₂Br、又はCHOがある。

あるいは一般式6に表されるような同様の「夙」形:

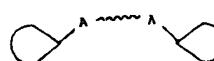
式6



は出発物質として鎖の先端が1個または2個以上の官能基Xをついているウェッジ構造を使って収束成長法により調型することができる。最適な官能基Xとしてはハロゲン、CH₂Br又はCH₂Clのようなハロメチル基、CN、COOH、COOCH₃、CONH₂、CONHCH₃、OH、Si(CH₃)₂、CH₂OH、CHO、B(OH)₂などがある。このタイプの例はL. WooleyらのJournal of the Chemical Society, Perkin Transactions I, 1991, 1059に記載されたBr₁₁-[G-4]-Brのようないわじりで始まる。この式においてAは上述の通りである。

本発明のもう一つの巨大分子の形は「バーベル」形に結合された焦点のものである。この形は式7に示される。

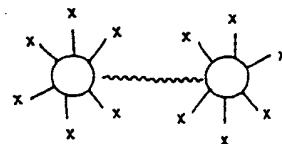
式7



ここでAおよび~~~~~は上述の通りである。2つのA連結基は同一でも異なるものでもよい。

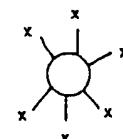
もう一つの「バーベル」形は式8に示される星の破裂したような樹枝状ポリマーである。

式8



ここで構造:

式5A



は上述した通りであり、~~~~~は上述の通り鎖状ポリマーか、または脂肪族鎖、ビフェニル、その他の小分子である。

本発明のさらに別の新規な樹枝状巨大分子は式9に示すよう

な「3塊」形である。

式9



ここでF₁およびF₂は同一でも異なるものでもよく、各々は、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン、ポリエチレングリコール、ポリアクリレート、ポリメククリレート、ポリスルホン、ポリエーテルケトン、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリチオエーテル、ポリオキサゾリン[polyoxazoline]、ポリフォスファゼン[polyphosphazene]、ポリシロキサン、ポリ酸無水物[polyacetylide]、ポリウレタン、ポリフェニレン、ポリサッカライドのような鎖状重合体、および酢酸ビニル、塩化ビニル、アクリロニトリル、またはビニルカルバゾール[vinyl carbazole]のような単純なモノマー由来の他のビニル高分子のような鎖状ポリマーから選択されたものである。例えばF₁とF₂とが同一のときは、分子は式9Aに示すようなものとなる。

式9A

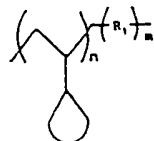


ここで~~~~~は上述の通り。

もう一つの形の樹枝状巨大分子は式10のビニル巨大分子で

ある。

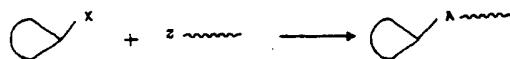
式10



ここにnは1～約1,500の整数、mは0～約10,000の別の整数、R₁はスチレン、メチルメタクリレート、メチルアクリレート、酢酸ビニル、ブタジエン、インプレンなどの通常のビニルモノマーである。

本発明の新規な樹枝状巨大分子の形状は次の反応形式で調製される。式3の扇形状構造は反応形式Ⅰにより調製される。

反応形式Ⅰ



ここに~~~~~は上述したように鎖状ポリマーである。XおよびZは相互に反応しあって連結基Aを形成する基で、アルコール、カルボン酸、酸塩化物、アミン、イソシアネート、フェノール、スルホン酸ハロゲン化物、アルデヒド、ケトン、エステル、チオレート、フェノレート、カーバニオン、アルコキシド、カーボキシレート、グリニャール試薬、ホウ酸、ハロゲンなどから選択される。反応基XおよびZは別のもので、それらに付

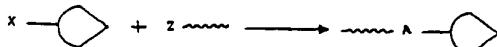
着する断片間の結合を反応し形成する能力によって選択される。当業者間によく知られた結合反応の典型的な例については以下に記す。

樹枝状ポリマーおよび鎖状ポリマーの結合はさまざまな反応によって行われる。例えばエステル結合は(i)ジメチルアミノビリジンのような触媒の存在下にハロゲン化アシルをアルコールと反応させることによって、(ii)高真空中に約200°Cでカルボン酸をアルコールと反応させることによって、(iii)還流でアセトン加熱した炭酸カリウムおよび18-クラウン6の存在下に酸をハロゲン化アルキルと反応させることによって、または(iv)酢酸コバルト(II)などの触媒の存在下に高真空200°Cでアルコールとエステルのエステル交換反応をさせることによって、产生することができる。アミド連結もアルコールの代わりにアミンを使えばエステル交換反応と同様な反応で产生することができる。ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールをアルコキシドまたはアロキシド(Williamson)と反応させるとエーテル結合を起こす。ジブチルチニジラウラートのような触媒の存在下でアルコールをイソシアネートまたはイソチオシアネートとそれぞれ反応させれば、ウレタンまたはチオウレタンが得られる。あるいはアミンをイソシアネートまたはイソチオシアネートとそれぞれ結合することによって尿素またはチオ尿素結合が得られる。こうした結合反応は全て当業者によく知られており、Jerry March, John Wiley & Sons, 1985によるAdvanced Organic Chemistryの第3版、またはPeter Vollhardt, Fre-

eman, 1987によるOrganic Chemistryのような古典的教科書に見つけることができる。リビングポリマーチェインは異なる官能基を有する樹枝状ポリマーによって終結し、異なる化学的結合を有する反応形式Ⅰの産物を与えることができる。例えば、リビングポリスチレンのカルバニオンをテンドリマーの焦点に位置するハロゲン化アシル、アルデヒド、イソシアネート、エステル、またはハロゲン化ベンジルと反応させることによって、ケトン、アルコール、アミド、またはベンジルとそれぞれ結合した扇形の分子を得ることができる。これらの反応はPaul Bepp und Edward W. MerrillによるRuthing und Wepf, 1986のPolymer Synthesisの第137頁、またはGeorge OdianによるJohn Wiley & Sons, 1991のPrinciples of Polymerization, 第3版の第427頁のようなポリマーに関する教科書に記載されている。

式4の扇形巨大分子は反応形式Ⅱにより調製される。

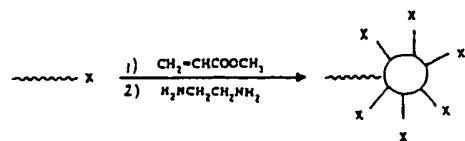
反応形式Ⅱ



ここでXおよびZは反応形式Ⅰにおけると同様、互いに反応しあって連結基Aを形成する反応基である。この工程に関する一般的な説明は反応形式Ⅰと同じである。

式5の星の破裂したポリマー扇形は反応形式Ⅲにより調製される。

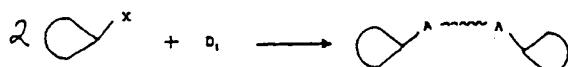
反应形式Ⅲ



ここでXはNH₂、COOCH₃、CH₂OH、CN、CH₂Br、及びCHOの中から選択されたいずれかである。~~~~~は鎖状ポリマーである。出発コアとして反応性の鎖の末端を有する鎖状ポリマーを使って多様な成長工程を経て樹枝状ポリマーを合成することは反応形式Ⅲに示すような構造を产生する。文献中に記述されている現在の多様な合成法を使って別種のモノマーエニットを組み入れることもできる。例えば、反応形式Ⅲでは、X = NH₂のアミノ末端鎖状ポリマーが(1)アクリル酸メチル、次に(2)エチレンジアミンと反応すると鎖状ポリマーセグメントに付着した第1代のデンドリマーを得る。こうした順次の反応(1)(2)の工程が反復されると、より大きな樹枝状ポリマーを产生する。(1)アクリル酸メチル、次に(2)エチレンジアミンとの反応という経時的反応の各セットは、次代のデンドリマーを产生する。

反応形式IVは式6のバーベル形の調製法を示す。

反应形式 IV



反底形式 IV - B

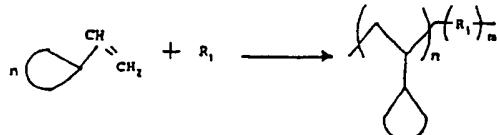


ここで鎖状ポリマー——及び~~~~~は異なるもので、鎖状ポリマーに関する既述のリストから選択されることができる。

反応形式IV-Bは、 X_1 、 X_2 、W及びZは異なるが、式IのX及びZにつき与えられたと同様のグループから選択することができる式9の3塊構造の產生法について示すものである。この反応は、 X_1 が反応していない間に X_1 がW——と連結する第1段階、 X_2 がZ——と連結することを含む第2段階、という2段階で完成される。例えば X_1 はアミン、Wはイソシアネート、 X_2 はフェノール、Zは酸塩化物。あるいはZがホウ酸、 X_1 が臭化アリール、 X_2 がフェノレート、そしてWが臭化ベンジル。連結反応にはこのほかにも無数の可能性がある。それらのうちの幾つかについては反応形式I後に記述される。

式10のビニル巨大分子を反応形式Vに示す。

反應形式IV



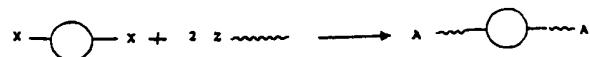
ここで n , m 及び R , は既述の通りである。2個のビニルモノマーのランダム重合は、それら2個のモノマーをトルエンまた

ここでD₁は各端に反応末端基Z₁、即ちZ₁-Z₁、を有するテレキーリックポリマー（鎖の両端各々に1個の反応基を有するポリマー）のことである。ここにX及びZ₁は反応形式1で定義したものと同一である。使うことができる典型的な連結反応は反応形式1で記載した通りである。唯一異なる点は、反応がテレキーリックポリマーの両端で生じなければならないため、1つの連結ではなく2つの連結が生じるように試薬の量を増量させなければならないことである。

式8の星破裂型樹枝状巨大分子のバーベルは、式4に示した
ように1端でだけでなく両端で星の破裂型成長がある出発コア
として単官能ポリマーではなくテレキーリック鎖状ポリマーを
採用する点を別にすれば、式5の麻星樹枝状巨大分子と同様な
方法で調製される。

F_1 と F_2 が同一な式9の3塊構造は反応形式IV-Aにより產生される。

反应形式 IV - A

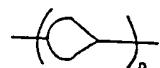


ここで X 及び Z は反応形式 I で説明したものと同一の反応基、
~~~~~ は上述した通りの鎖状ポリマーである。あるいは反応  
形式 IV-B を用いることもできる。

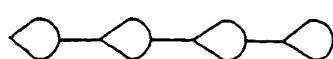
はテトラヒドロフランのような溶剤の等量中で所望の比率で混合し、アゾビスイソブチロニトリルまたは過酸化ベンゾイルのようなフリー-ラジカルのイニシエーターを少量、例えば1モル%添加し、その混合物を攪拌し75℃で12時間加熱し、混合物を冷却し、そしてそのコポリマーが溶解しないヘキサンまたはメタノールのような適当な溶剤中でコポリマーを沈殿させることによって得ることができる。こうした共重合技術は当著者によく知られており、また Preparative Methods of Polymer Chemistry, 第2版, I. R. Sorenson 及び T. W. Campbell著, Wiley Interscience 1968のような教科書に報告されている。

本発明はまた、一定の公知の形状の樹枝状巨大分子の調製法にも関する。この調製法の1つは式1の形の巨大分子の產生に関する。

五11

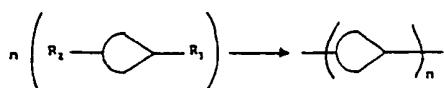


上記構造の典型的な例は次のようなものである。



上記巨大分子複製の方法を反応形式圖に示す

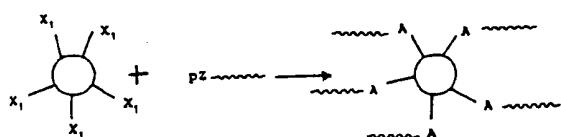
## 反応形式Ⅶ



ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は別異のもので互いに反応しあう。R<sub>1</sub>はCOOH、OH、COOCH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、COO、カルボキシレート、NCO、ハロゲン、またはアルコキシのような反応基。R<sub>2</sub>はCOOH、OH、COOCH<sub>3</sub>、NCO、または上に挙げたような反応基である。

本発明による巨大分子のもう一つの調製法は、反応形式Ⅷに示したものである。ここでは1段階で產生された星型分子たちが合成されている。

## 反応形式Ⅷ



ここでXは同一または別異の官能基。Z~~~~~は、ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリオレフィン、ポリエチレンジゴコール、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリスルホン、ポリエーテルケトン、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリチオエーテル、ポリオキサゾリン[polyoxazoline]、ポリフォスファゼン[polysiloxane]等である。

(5.0g, 3.0mmol)、p-クレゾール (0.39g, 3.6mmol)、炭酸カリウム (0.5g, 3.6mmol)、及び18-クラウン-6 (0.15g, 0.57mmol) の混合物をアセトン (50mL) 中で加熱した。デンドリマーCN-[G-3]-Brを米国特許第5,041,516号の反応工程で調製する。具体的な化合物は、WooleyらのJ. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 1059の第1073頁に記載された化合物27である。反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、残りは塩化メチレンと水との間に分配した。その水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×25mL) で抽出し、併合したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ真空中で濃縮した。この産物をフラッシュクロマトグラフィにかけ、5%ヘキサン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離して精製し本題の化合物2を無色ガラスとして得た。收率9.2%。

B. HOOC-[G-3]-OPhCH<sub>3</sub>の調製：化合物3  
CN-[G-3]-OPhCH<sub>3</sub> (化合物2, 1.0g, 0.59mmol) の1,4-ジオキサン (10mL) 溶液に、30%過酸化水素 (5mL) 及び水酸化カリウム (水約2mL中2g溶液) を加えた。混合物を加熱還流させ次いで1相混合物が生ずるまでエタノール (約4mL) を加えた。反応混合物を1夜加熱還流させ、冷却、冰酢酸で酸性とし、蒸発乾燥、クロロホルムと水との間で分配した。水層をクロロホルム (3×25mL) で抽出し、合併クロロホルム抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィにかけ、10%エーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に至るまで漸次濃度増加のもとでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離させることにより精製し、本題の化合物を無色ガラスとし

olylphosphazene]、ポリシロキサン、ポリ酸無水物[polyanhydride]、ポリウレタン、ポリフェニレン、ポリサッカライド、その他の酢酸ビニル、塩化ビニル、ポリアクリロニトリルまたはビニルカルバゾールまたはステレンのような簡単なモノマーから由来のビニルポリマーである。XおよびZは互いに反応しあって連結基Aを形成する。pはX基の数に対応する数と等しいかそれ以上。X基は図示の数だけ、あるいは下は約3まで、上は約768まで存在する。結合は反応形式Ⅰに示したようにして行われるが、より多くのZ~~~~~が使われ、反応時間も一般に長くかかる。

次に記載する実施例は、具体的な反応を使って、上記一般式によりカバーされる具体的な巨大分子を調製することを示すものである。これらはさまざまな巨大分子アーキテクチャを調製するのに使われるさまざまな方法の1例に過ぎない。本発明にはこれら実施例とは異なるサイズのデンドリマー、異なる構造のデンドリマー、異なる長さの鎖、鎖状ポリマーの鎖の異なる化学構造などのさまざまな組合せを含む。特に断りない限り全てのパーセント及び部は重量パーセント、重量部である。

## 実施例1

周辺付着のポリ(エチレングリコール)-デンドリマー

ブロック共重合体(星型、反応形式Ⅱ)(図1)

A. CN-[G-3]-OPhCH<sub>3</sub>の調製：化合物2

N<sub>2</sub>下の還流で12時間、CN-[G-3]-Br (化合物1)

て得た。收率7.8%。

C. C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-[G-3]-OPhCH<sub>3</sub>の調製：化合物5

電磁かきまぜ棒、熱オイルバス及び真空除去アダプタを備えた25mL丸底フラスコに、HOOC-[G-3]-OPhCH<sub>3</sub> (0.5g, 0.3mmol) 及びBrij™35 (化合物4 C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, 0.7g, 0.6mmol, Aldrich Chemical Co.より市販)を入れた。高真空 (0.03mmHg)を達成した後、反応混合物をかきまぜつつ220℃で12時間加熱した。反応をゲル浸透クロマトグラフィによりモニターした。反応混合物をテトラヒドロフランに溶解し、ヘキサン、メタノールによる沈殿により精製し、次いでフラッシュクロマトグラフィにかけ、漸次濃度増加10%エーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>までCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離して所望の生成品を黄褐色ガラスとして得た。收率8.2%。

## 実施例2

エステル化反応による焦点付着のポリ(エチレングリコール)-デンドリマー-ブロック共重合体の調製(星型、形式Ⅰ)(第2図)

A. [G-4]-COOMeの調製：化合物8

アセトン中、[G-3]-Br (2.35g, 1.42mmol, 1.2.1当量)、メチル-3,5-ジヒドロキシベンゾエート (0.114g, 0.679mmol)、炭酸カリウム (0.21g, 1.5mmol, 2.2当量) 及び18-クラウン-6 (0.04g, 0.15mmol, 0.1当量) を加え、室温で24時間反応させた後、アセトニトリルで抽出した。アセトニトリル層を水で洗浄後、アセトニトリル層を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をメタノールで溶解し、ヘキサンによる沈殿により精製し、本題の化合物を無色ガラスとして得た。收率7.8%。

mol、0.2当量)の混合物をN<sub>2</sub>の下16h.加熱還流させた。出発物の化合物6はJ. Am. Chem. Soc. 112, 1990, 7638, 第7646頁にて化合物#12として示されるように調製することができる。減圧下溶媒を除去し、残渣を水とメチレンクロライドとの間で分配した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、合併したCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、蒸発乾燥した。生成物8をフラッシュクロマトグラフィにかけCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離すると、[G-4]-COOMeを無色のガラスとして得た。収率87%。

B. [G-4]-COO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>の調製：化合物9。

熱オイルバス、かきまぜ棒及び真空排出アダプタ付25mL丸底フラスコに、[G-4]-COOMe 8 (0.5g, 0.15mmol)、Brij<sup>®</sup>35 (C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, 0.45g, 0.38mmol, 2.5mmol, 2.5当量) 及びコバルト(II)酢酸塩四水和物 (0.1g, 0.4mmol, 2.5当量)を入れた。高真空 (0.03mmHg) を達成した後、反応混合物を210°C熱オイルバス中でかきまぜつつ16h. 加熱する。反応はゲル浸透クロマトグラフィによりモニターする。反応混合物をテトラヒドロフランに溶解し、ヘキサン沈殿、メタノール沈殿により、次いでフラッシュクロマトグラフィにかけ、10%エーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>までの濃度増加によりCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離精製すると、所望の化合物9を黄褐色ガラスとして得た。収率80%。

## 実施例3

エーテル形成反応による焦点付着ポリ(エチレングリコール)

45頁記載の化合物10に示される通りに調製されたものである。溶媒を減圧で除去し、残渣を水及びメチレンクロライドの間で分配した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し合併抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥、蒸発乾燥させた。生成物12をフラッシュクロマトグラフィによりCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離して[G-3]-COOMeを無色のガラスとして得た。収率88%。

B. [G-3]-CO-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OOC-[G-3]の調製：化合物14

熱オイルバス、かきまぜ棒及び真空排出アダプタを備えた25mL丸底フラスコに、[G-3]-COOMe 12 (1.0g, 0.62mmol, 2.3当量)、ポリ(エチレングリコール)13 (Scientific Polymer Products, Inc. 製、M<sub>w</sub>=2064, M<sub>n</sub>=1967, narrow standard, 0.55g, 0.27mmol)、及びコバルト(II)酢酸塩四水和物 (0.015g, 0.06mmol, 0.2当量)を入れた。高真空 (0.03mmHg) を達成した後反応混合物をかきまぜつつ210°Cで16h. 加熱した。反応をゲル浸透クロマトグラフィによりモニターした。反応混合物をテトラヒドロフランに溶解、ヘキサン、メタノールで逐次沈殿させ、次いでフラッシュクロマトグラフィにかけ漸増濃度10%エーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>までCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離すると、所望化合物14を黄褐色ガラスとして得た。収率52%。

## 実施例5

エーテル形成反応によるデンドリマー-ポリ(エチレングリコール)-デンドリマー-ブロック共重合体の調製(バーベル型、

デンドリマー-ブロック共重合体の調製(瓶型、形式I) (第3図)。

[G-4]-Br 10 (2.0g, 0.60mmol, 1当量) (J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7638, 化合物14第7646頁と同様にした調製) 及びBrij<sup>®</sup>35 (0.60g, 0.50mmol, 0.8当量) のTHF中の混合物に室温で水素化ナトリウム (0.06g, 2.5mmol, 4.2当量) を加えた。N<sub>2</sub>気流中で室温で反応混合物をかきまぜた。反応の進行をサイズ除外クロマトグラフィでモニターした。このクロマトグラフィは出発原料の逐次消滅を示す。24時間後、反応混合物をアセトン-メタノール混合物 (1:3) に滴加し、Itsunaga Polym. J. 1991, 23, 1045記載の標準様式で処理することにより、所望の製品11を79%の収率で得た。

## 実施例4

エステル化反応によるデンドリマー-ポリ(エチレングリコール)-デンドリマー-ブロック共重合体(バーベル型、形式IV) (第4図)。

A. [G-3]-COOMeの調製：化合物12

[G-2] Br (2.5g, 3.1mmol, 2.1当量)、メチル-3,5-ジヒドロキシベンゾエート (0.25g, 1.5mmol)、炭酸カリウム (0.45g, 3.3mmol, 2.2当量) 及び1,8-クラウン-6 (0.08g, 0.3mmol, 0.2当量) の混合物をアセトン中でN<sub>2</sub>気中16h. 加熱還流させた。出発原料の[G-3]-BrはJ. Am. Chem. S. c. 1990, 112, 7638, の刊行物の第76

## 形式IV) (第5図)

A. テレキーリックヒドロキシ末端ポリエチレングリコールと[G-3]-Brとの反応

[G-3]-Br 6との反応に用いられたテレキーリックヒドロキシ末端のポリエチレングリコール(PEG) 13は両末端がヒドロキシ基で終結し分子量3,000の分子量分布が狭い(<1.08)ものを用いた。PEG 0.31gを溶解するテトラヒドロフランを、0.01gの水素化ナトリウム及び0.29gのエーテル結合[G-3]-Brで処理した。反応混合物を不活性雰囲気のもとで65°Cで65h. かきまぜた。反応混合物をアセトン中に注ぎ液相を濃縮、次いでヘキサン中に沈殿させた。生成物15をクロマトグラフィにより分離すると、両端に[G-3]で終結する所望のポリエチレングリコール63%を得た。

B. テレキーリックヒドロキシ末端ポリエチレングリコールと[G-4]-Brとの反応。

両末端がヒドロキシ基で終結し、分子量分布が狭く(<1.05)、分子量11,000のポリエチレングリコール(PEG)を用いて、上記を繰返した。エーテル結合[G-4]-Brを用いるほか手順は上記と同じであった。精製製品の収率は69%。

## 実施例6

デンドリマー-ホモポリマーの段階生長重合による調製(瓶型、形式VII) (第6図)

A. HOOC-[G-3]-OHの調製：化合物17

N C - [G - 3] - O H 1.6 (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1991, 1059、第1073頁化合物 2.6 に記載されていると同様にして調整) 2.0 g, 1.2 mmol の 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液に、30% 過酸化水素 (10 mL) 及び水酸化カリウム (約 50 mL の水に 4 g を溶解したもの) を加えた。混合物を加熱還流させ、次いで一相混合物が得られるまでエタノールを加えた (約 10 mL)。反応混合物を一夜加熱還流させ、蒸発乾燥し、クロロホルムと水との間で分配した。水層をクロロホルム (3 × 25 mL) で抽出し、合併クロロホルム抽出物を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、次いで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィにかけ、10% エーテル / CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> まで順次増加して CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> 溶離を行なうと主題化合物 1.7 を無色ガラスとして得た。収率 8.4%。

B. - (-O C - [G - 3] - O - )<sub>n</sub> の調整：化合物 1.8

出発 A B モノマー、HOOC - [G - 3] - OH 1.7 (1.0 g, 0.61 mmol) を 200°C, 0.6 mmHg の条件下 24 h. でモノ重合させた。反応混合物をテトラヒドロフランに溶解し、ヘキサンで沈殿させると、主題化合物 1.8 を黄褐色ガラスとして得た。収率 8.3%, M<sub>w</sub> = 430,000, M<sub>n</sub> = 180,000.

#### 実施例 7

デンドリマー終結のビニル重合体：化合物 2.0 (瓶型、形式 I) (第 7 図)。

完全に乾燥した装置、溶媒及び試薬を用い、ブレイクーシール [break-Seals] 付高真空アニオン重合技法を使用して反応を

(ポリスチレン 2.1 の着色は反応が起こると直ちに消失する。) 実施例 7 で記載したような通常の仕上げ作業 (少量のメタノールの添加、THF からメタノールへの沈殿) の後、所望の 3 塊 (樹枝状ポリエーテル-ポリスチレン-樹枝状ポリエーテル) 重合体 2.2 を得た。

#### 実施例 9

樹枝状ビニルマクロモノマーとビニルモノマーの使用による樹枝状共重合体の調製 (形式 VII) (第 9 A、9 B、及び 9 C 図)  
マクロモノマー合成の一般的手順は次のとおりである。ベンジルアルコール (1.00 当量) の新規蒸溜乾燥 THF 溶液に水素化ナトリウム (6.0% 油中分散液) (1.30 当量) を加え、混合物を窒素の下、室温で 30 分かきませた。Eastman Kodak Co. から得た 4-クロロメチルスチレン (5.0 当量) の乾燥 THF 溶液を加え、混合物を 18 時間加熱還流させた。反応混合物を冷却、注意深く加水分解し、蒸発乾固した。残渣を水と CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> の間で分配し、水層を CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (3 ×) で抽出した。次いで有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧蒸発して乾燥した。粗生成品は概略次のようにして精製した。

出発原料 [G - 3] - OH、[G - 4] - OH、及び [G - 5] - OH はすべて C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet により J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 7638 に報告されている。[G - 3] - OH は第 7645 頁の化合物 1.1 であり、[G - 4] - OH は第 7646 頁の化合物 1.3 であり、[G - 5] - OH は第 7646 頁の化合物 1.5

行った。ステレン 0.897 g、クミルカリウムの 0.04 M THF 溶液 0.3 mL を用い、ステレン重合を THF 中で -78°C で行った。橙赤色のリビングポリスチレン 1 g を得、これを [G - 4] - Br 1.0 0.0495 g の THF 冷却液でかきまぜつつ処理すると淡黄色溶液となった。混合物を -30°C で 1 時間かきまぜ、次いで室温で 10 時間かきまぜた。仕上げ作業を次の通り行った。即ち、少量のメタノールを添加した後、重合体を THF からメタノール中に沈殿させて末端にデンドリマーをかぶった [deadrimer-end-capped] 重合体 2.0 を収率 9.1% で得た。

#### 実施例 8

テレキーリックデンドリマー終結ビニル重合体：化合物 2.2 (バーベル構型、形式 IV) (第 8 図)。

十分に乾燥した装置、溶媒及び試薬を用い、ブレイクーシールズ [break-Seals] 付高真空アニオン重合技法を用いて反応を行った。ステレンモノマー及び開始剤としての α-メチルスチレンテトラマーの THF 溶液を用いて、重合を THF 中 -78°C で行った。これで、着色しない、反応性アニオン性末端 (両端) を有するリビングポリスチレン 2.1 が得られた。最終のテレキーリック 3 塊共重合体 (樹枝状ポリエーテル-ポリスチレン-樹枝状ポリエーテル) を、上記リビングで両端終結のポリスチレン 2.1 に反応性プロミド焦点を有する (例えば [G - 4] - Br) 樹枝状ポリエーテル 2 当量を加えることによって得た。

である。

A. [G - 3] - スチレンの調製：化合物 2.4

この化合物は [G - 3] - OH 2.3 から製造し、フラッシュクロマトグラフィにかけ、2 : 3 ヘキサン / CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> で漸次 CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> に増加しつつ溶離し、2.4 を無色のガラスとして得た。収率 7.7% (実験値: C, 79.98, H, 6.03, C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, として計算値: C, 80.07, H, 5.89%)

B. [G - 4] - スチレン：化合物 2.6

この化合物は [G - 4] - OH 2.5 から製造し、フラッシュクロマトグラフィにより、1 : 3 ヘキサン / CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> で段階的 CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> 減量增加して溶離し、無色ガラスとして 2.6 を得た。収率 6.7% (実験値: C, 79.58, H, 5.95, 計算値 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>) : C, 79.65, H, 5.80%)

C. [G - 5] - スチレンの調製：化合物 2.8

[G - 5] - OH 2.7 から作り、フラッシュクロマトグラフィにかけ、1 : 3 ヘキサン / CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> を用い漸次 CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>I<sub>2</sub> へ増加して溶離して 2.8 を無色のガラスとして得た。収率 6.7% (実験値: C, 79.35, H, 6.00, 計算値 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>) : C, 79.44, H, 5.75%)

D. マクロモノマーとスチレンの共重合。

すべての共重合は、[G - 3] - スチレンとスチレンの 1 : 4 混合物 (重量) に対して下記のように行った。

第 3 世代のマクロモノマー 2.4 (600 mg, 0.35 mmol) に新たに蒸留したスチレン (2.40 g, 23.1 mmol), AIBN (40 mg, 0.

24mol、1.0mol%)、新たに蒸留し、脱ガスしたトルエン(2.50g)を加え、この溶液をアルゴンの下、70-75°Cで26時間加熱した。次いで反応混合物をヘキサンに沈殿させ、沈殿した固体を集め1:3イソプロパノール/アセトンに再沈殿させた。精製生成物は次いでメタノールに再沈殿させ、遠心して白色の固体を集めた。収率6.4%。

すべての他の共重合は同様な手順を用いて行ない、仕込み、収率及び分子量のデータ(ポリスチレン規準)を表1に示す。

図1  
構造式マクロヒドロマーの生成

|       | マクロヒドロマー | 構造   | 投人 | 生成     | 收率     | 平均分子量 |
|-------|----------|------|----|--------|--------|-------|
| [G-3] | 24       | 1.0  | 76 | 42 000 | 26 000 |       |
| [G-3] | 24       | 3.0  | 72 | 44 000 | 31 000 |       |
| [G-4] | 26       | 1.0  | 69 | 40 000 | 27 000 |       |
| [G-5] | 26       | 3.0  | 68 | 45 000 | 34 000 |       |
| [G-3] | 24       | 26.0 | 64 | 49 000 | 35 000 |       |
| [G-4] | 26       | 20.0 | 62 | 53 000 | 37 000 |       |
| [G-5] | 28       | 20.0 | 61 | 50 000 | 34 000 |       |
| [G-3] | 24       | 30.0 | 59 | 71 000 | 46 000 |       |
| [G-4] | 24       | 40.0 | 52 | 79 000 | 48 000 |       |

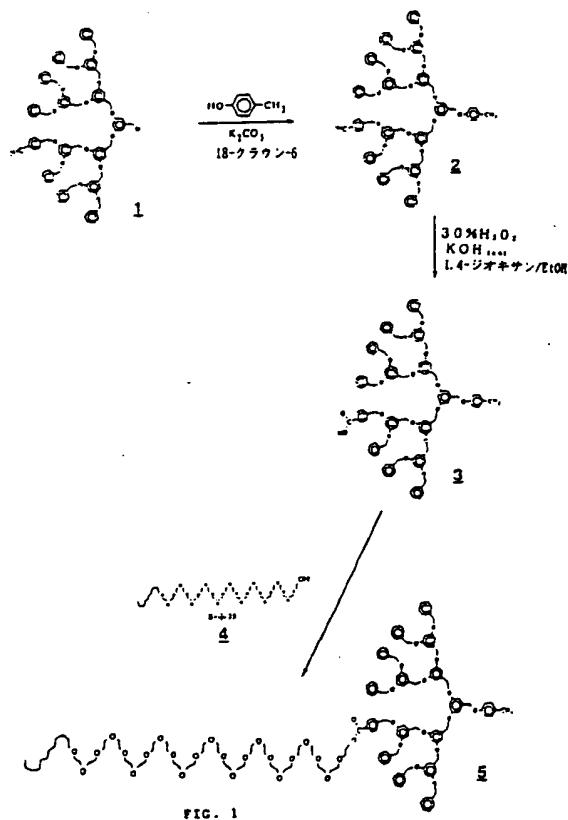


FIG. 1

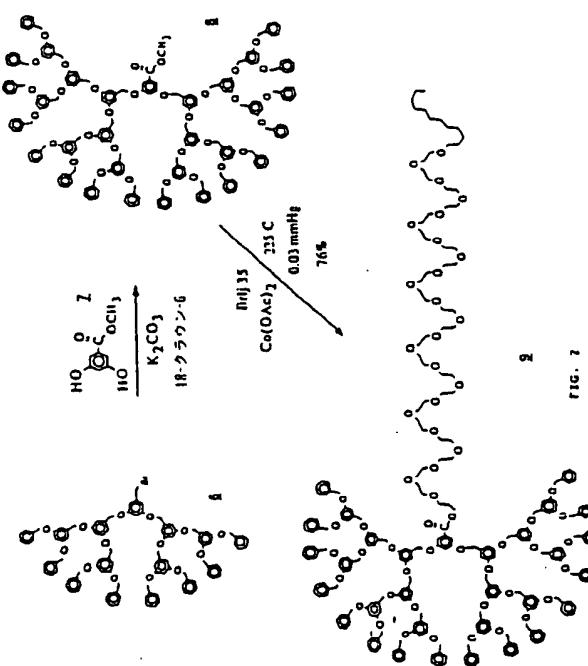


FIG. 2

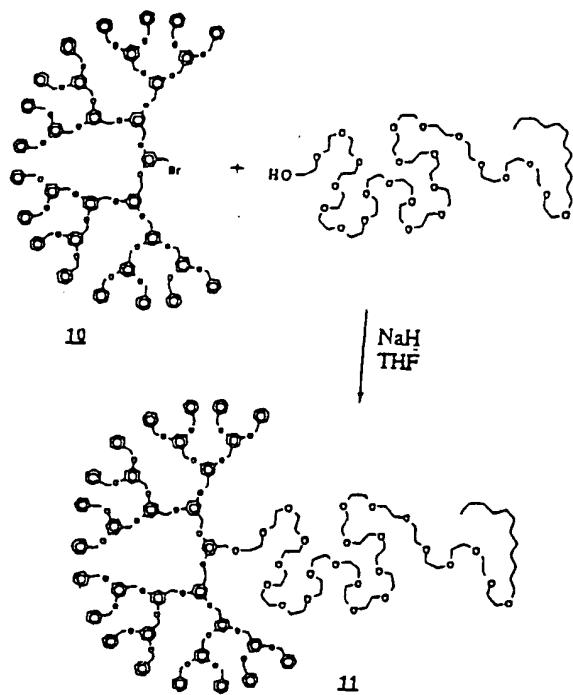


FIG. 3

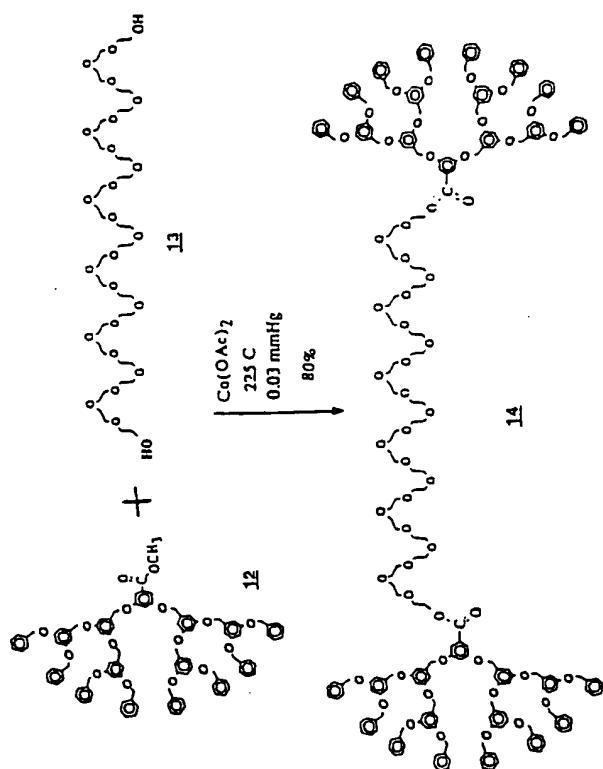


FIG. 4

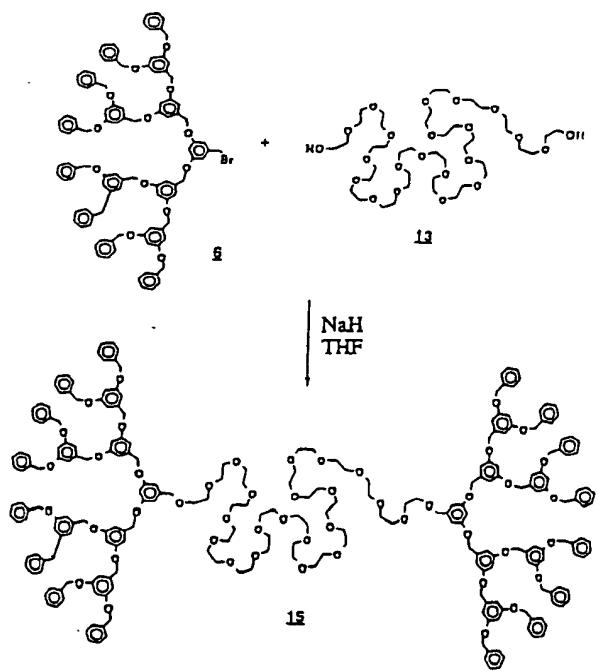


FIG. 5

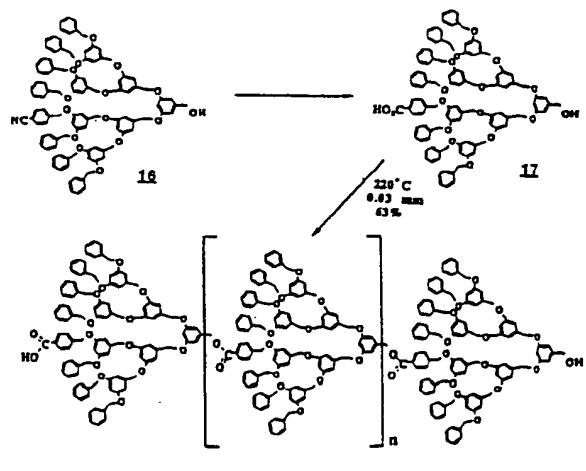


FIG. 6

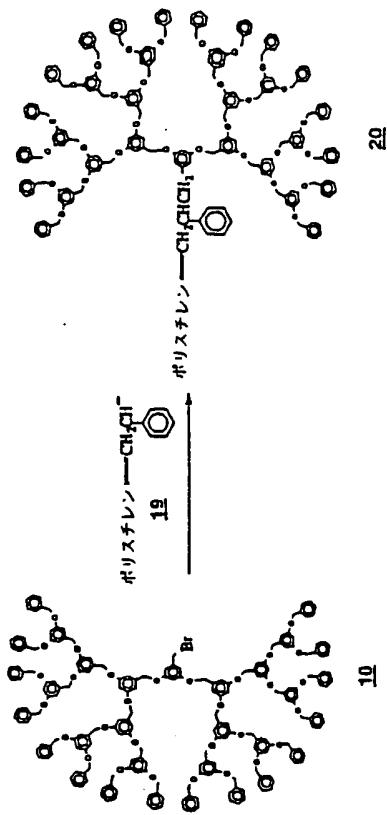


FIG. 7

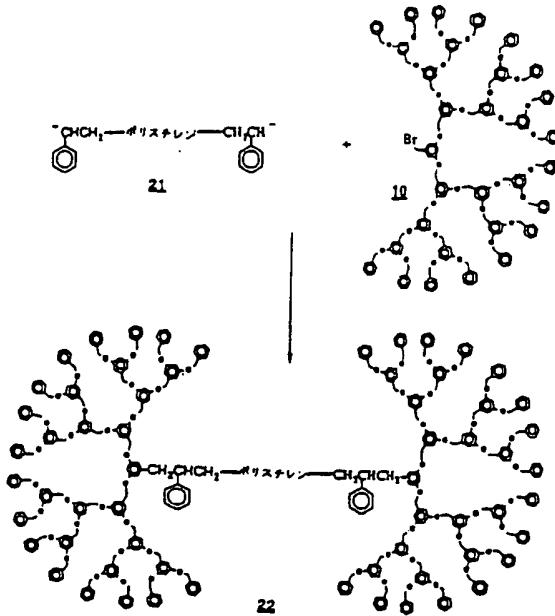


FIG. 8

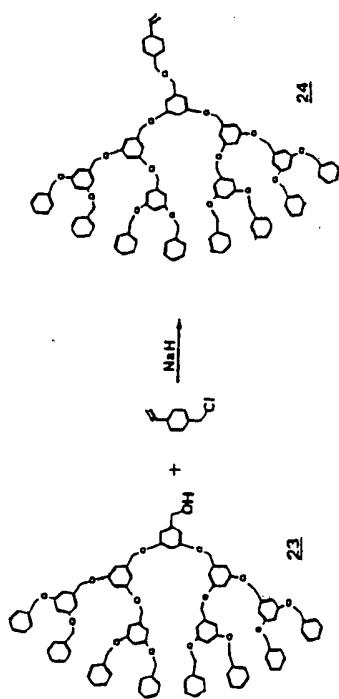


FIG. 9A

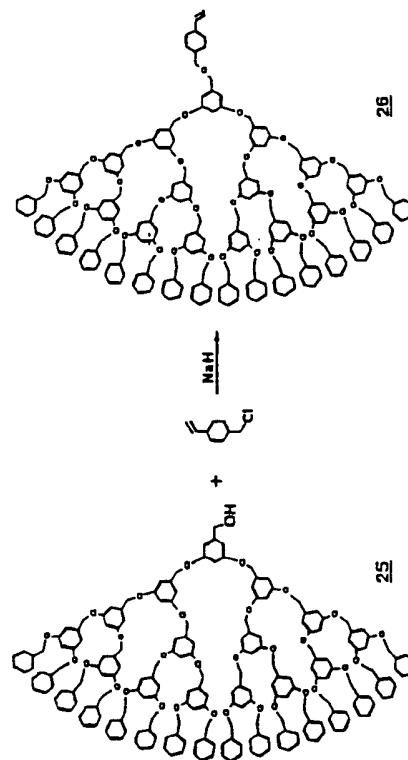
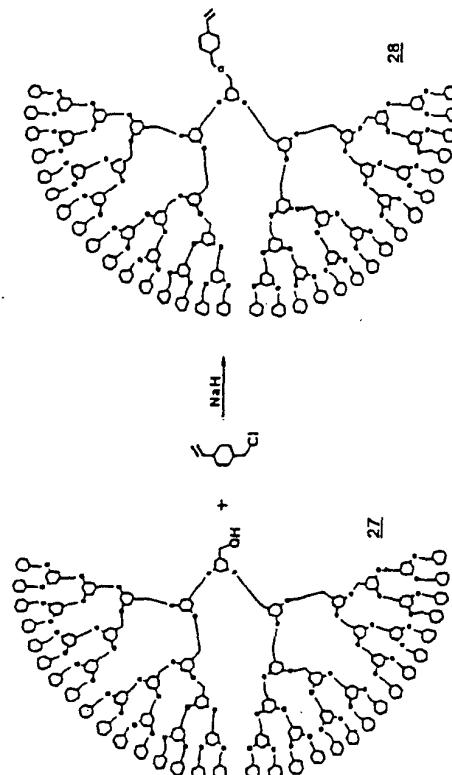


FIG. 9B



27

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (or briefly classification reference code, names and Int.Cl. 5 COB601/00; COBF239/00)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| II. FIELDS SEARCHED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| Molecular Characteristics Search*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| Chemical Patent Classification                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| Int.Cl. 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | COBG                                                                                                                                                                                              | COBF                                                              |
| Chemical Patent Classification                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| Dendritic Invention under the Molecular Characteristics<br>In the Lines not used Dendrites are indicated in the Fields Standard                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| Category 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Claims of Document, No. and Name(s), where applicable, of the relevant passage(s)                                                                                                                 | Reference to Class No.                                            |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US.A.5 041 516 (FRECHET ET AL.)<br>20 August 1991<br>See column 1 line 60 - column 6, line 13;<br>examples VI, II                                                                                 | I-8,<br>11-14                                                     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US.A.4 737 550 (TOMALIA)<br>12 April 1988<br>see column 18, line 25 - line 65; claims                                                                                                             | 11-12                                                             |
| P, X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ANGEVANTE CHEMIE INT. ED.<br>vol. 31, no. 9, 1 September 1992,<br>WEINHEIM DE<br>page 1200, 1202<br>I. GITSOV ET AL. "Novel polyether<br>Copolymers consisting of linear and<br>dendritic blocks" | 1                                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US.A.3 969 436 (O. WICHTERLE)<br>13 July 1976                                                                                                                                                     | -/-                                                               |
| <small>* A partial description of cited documents is given.<br/>** Information including the general state of the art which is not<br/>considered relevant to the present invention.<br/>*** Information not published or not available<br/>before the priority date of the application.<br/>**** Information which may appear similar to priority document or<br/>which is being used as evidence of priority or which<br/>is being used as evidence of common ownership or<br/>which is being used as evidence of other grounds for opposition.<br/>***** Information which is not considered relevant<br/>to the present invention, nor evidence of<br/>priority or common ownership or other grounds for<br/>opposition.<br/>***** A number of the prior art patent family</small> |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| IV. CERTIFICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                   |
| Date of the latest Communication of the International Search Report<br>20 AUGUST 1993                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                   | Date of Publishing of the International Search Report<br>01.09.93 |
| International Searching Authority<br>EUROPEAN PATENT OFFICE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                   | International Examining Authority<br>LOISELET-TAISNE S.           |

|                                                                            |                                                                                   |                        |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| International Application No. PCT/US 93/03516                              |                                                                                   |                        |
| International Application No. PCT/US 93/03516                              |                                                                                   |                        |
| II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (IDENTIFIED FROM THE SECOND SHEET) |                                                                                   |                        |
| Category 1                                                                 | Claims of Document, No. and Name(s), where applicable, of the relevant passage(s) | Reference to Class No. |
| A                                                                          | WO.A.8 801 178 (DOW CHEMICAL COMPANY)<br>25 February 1988                         |                        |

| Priority documents<br>used in search report | Publication<br>date | Priority<br>countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Publication<br>date |
|---------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| US-A-5041516                                | 20-08-91            | None                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |
| US-A-4737550                                | 12-04-88            | US-A- 4507466 26-03-85<br>AU-B- 5605024 09-04-87<br>AU-A- 2435484 02-08-88<br>CA-A- 1115738 08-11-88<br>EP-A- 0115771 15-09-84<br>WO-A- 8402795 15-07-84<br>US-A- 4558129 10-12-85<br>US-A- 4568737 04-02-86<br>US-A- 4631337 23-12-86                                                                                                                                |                     |
| US-A-3969436                                | 13-07-76            | US-A- 4087487 02-05-78<br>AT-B- 334081 27-12-76<br>AU-B- 5927073 20-02-75<br>BE-A- 803716 17-12-73<br>CA-A- 1029490 11-04-78<br>CH-A- 595410 15-02-78<br>DE-A- 2341306 28-02-74<br>FR-A, B 2196342 15-03-74<br>GB-A- 1438151 03-06-76<br>JP-A- 4913224 18-12-74<br>NL-A- 7310963 20-02-74<br>SE-B- 418505 09-06-81<br>SE-B- 421214 07-12-81<br>SE-A- 7704506 20-04-77 |                     |
| WO-A-8801178                                | 25-02-88            | AU-B- 609951 26-04-91<br>AU-B- 7715987 03-03-93<br>AU-B- 6381532 17-04-93<br>AU-A- 8129101 03-10-91<br>CA-A- 1316456 20-04-93<br>CA-A- 1316524 20-04-93<br>CA-A- 1316324 20-04-93<br>DE-A- 3786000 01-07-93<br>EP-A- 0271180 15-06-88<br>JP-T- 63502350 08-09-88<br>JP-T- 63501876 28-07-88<br>JP-T- 63501878 28-07-88<br>WO-A- 8801179 25-02-88                      |                     |

For more details about this entry : see Official Journal of the European Patent Office, No. 13/93

## 国際検査報告

US 9303516  
SA 73840

This search has no present legal consequences relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
 The numbers are of relevance to the European Patent Office EPO file no:  
 The European Patent Office is in no way liable for these quotations which are merely given for the purpose of information. 20/08/93  
 Page 2

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family concerned | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| WO-A-8801178                           | WO-A- 8801180    | 25-02-88                |                  |
|                                        |                  |                         |                  |

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93

## フロントページの続き

| (51) Int.CI. <sup>6</sup> | 識別記号  | 府内整理番号   | F I |
|---------------------------|-------|----------|-----|
| C 0 8 G 69/00             | N R B | 9286-4 J |     |
| 71/00                     | N S Z | 8620-4 J |     |
| 73/00                     | N T B | 9285-4 J |     |
| 75/00                     | N T V | 9167-4 J |     |
| 85/00                     | N U Y | 8416-4 J |     |

(72)発明者 ホーカー、クレイグ、ジェイ。  
 オーストリア共和国、キューエルディ  
 4067、セント ルチア、サー フレッドス  
 コーネル ドライブ 280

(72)発明者 ウーリー、カレン  
 アメリカ合衆国、14850 ニューヨーク州、  
 イチャッカ、#14、フローラル アベニュー  
 - 380